Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Editorial Open Access

Clostridioides difficile

Bianca Bălaș-Maftei[1], Carmen Elena Florea[1,2], Doina Carmen Manciuc[1,2]
1.Spitalul Clinic de Boli Infecțioase ,,Sf. Parascheva'' Iași, 2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași

Abstract. Infections associated with medical care, including surgical ones, through the use of antibiotics are aggravated by the presence of Clostridioides difficile infections associated with medical care. In fact, this infection has been ubiquitous for a long time, in the hospital it is due to various factors as follows: - the use of antibiotics: penicillins, fluoroquinolones, cephalosporins, carbapenems, clindamycin as well as other substances, for example, proton pump inhibitors; - multiple associated comorbidities that decrease the body's resistance; - senescence and aging of the population that consumes more and more health services. Metronidazole is the first-line drug used in the treatment of mild or moderate C.difficile infection, while Vancomycin is indicated in severe forms. Fidaxomicin, a recently introduced molecule in medical practice, is a macrocyclic antibiotic with a bactericidal effect and a narrow spectrum with efficacy against Gram-positive pathogens, including C.difficile, with an important influence on the physiological flora of the colon.

Key Words: Nosocomial infections, surgery

Introducere

*Clostridioides difficile (*denumit si *Clostridium difficile)* a fost descris pentru prima dată în anul 1935 dar a fost asociat cu diareea provocată de antibiotice și colita pseudomembranoasă în anul 1978; este o bacterie Gram pozitivă anaerobă, sporulată, care determină diaree ușoară până la severă și colită psedoumembranoasă cu mortalitate și morbiditate semnificativă. Sporii de *Clostridioides difficil*e sunt rezistenți la căldura, dezinfectanți pe bază de etanol și oxigen însă pot fi distruși de hipocloritul de sodiu. (1,2). Trasmiterea *C.difficile* se realizează pe cale fecal-orală, sporii ingerați ajung în intestin unde acizii biliari produc germinarea în celulele vegetative. (2). Principalele surse de infecție sunt reprezentate de pacienții infectați, mediul contaminat și purtători asimptomatici.

Terapia în infecția cu *Clostridioides difficile* este limitată pe de o parte prin lipsa unui număr mare de molecule adresate acesteia și pe de altă parte prețul ridicat si accesul dificil la metodele de tratament.

Fiziopatologie

Capacitatea *C.difficile* de a provoca enterită se bazează pe următoarele caracteristici ale gazdei: rezistența la colonizare și răspunsul imun al gazdei.

Dismicrobismul intestinal produs de utilizarea antibioticelor permite germinarea crescută a sporilor și creșterea *C.difficile* vegetativ. În urma colonizării, *C. difficile ve*getativ produce toxinele TcdA și TcdB, care sunt glicoziltransferaze ce inactivează

Corresponding author: Associate Prof. Carmen Manciuc, MD, PhD, , e-mail: dmanciuc@yahoo.com
Received January 19, 2023; Accepted February 15, 2023; Published March 30, 2023
Citation: Bălaș-Maftei Bianca, Florea Carmen Elena, Manciuc Carmen Doina: Clostridioides difficile. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19(1): 1 -5. DOI:10.7438/JSURG.2023.01.01
Copyright: © 2022 Bălaș-Maftei Bianca et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

GTP-aza celulară și interferează cu semnalizarea celulară ducând la distrugerea celulelor ceea ce induce eliberarea mediatorului inflamator și secreția de lichid, manifestată clinic prin diaree. Prin urmare, epiteliul colonic se inflamează, ducând la colită sau în cazuri severe megacolon toxic, anorexie severă. (2,4)

Toxinele A și B ale *C.difficile* sunt atât enterotoxine (toxina A) cât și citotoxine (toxina B). *C.difficile* transferaza este o a treia toxină produsă de unele tulpini. (6)

Microbiomul fecal, alcătuit din aproximativ 4.000 de specii bacteriene, protejează intestinul gros de agenții patogeni invazivi din flora indigenă, astfel acesta oferă rezistență la colonizare împotriva bacteriilor patogene prin concurența pentru nutrienți și pentru locurile de atașare la nivelul peretelui intestinal. (3) Antibioticele perturbă microflora intestinală și scade rezistența la colonizare, astfel se creează o nișă pentru colonizarea patogenilor intestinali.

Factori de risc.

Principalii factorii de risc semnificativi pentru infecția cu *C.difficile* sunt reprezentați de expunerea la antibiotice prin modificarea microbiomului intestinal permițând *C.diffcile* să colonizeze, contactul cu serviciile medicale și vârsta înaintată. Majoritatea antibioticelor au fost asociate cu dezvoltarea infecției cu *C.difficile,* inclusiv metronidazolul și vancomicina utilizate pentru tratarea infecției. Vârsta mai mare de 65 ani a fost asociată cu creșterea riscului de la 5 până la 10 ori de infecție *C.difficile* comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani.(11) Deși cele mai multe cazuri de infecție sunt asociate spitalizării, studiile recente sugerează că incidența infecției *C.difficile* dobândită în comunitate este în creștere. Sporii de *C.difficile* pot supraviețui în mediul exterior timp de câteva luni, astfel, toaletele, mobilierul, dispozitivele medicale pot servi drept rezervoare pentru sporii de *C.difficile*. O igienă riguroasă a mâinilor cu apă și săpun este esențială pentru întreruperea transmiterii. (4, 5)

Manifestări clinice

Tabloul clinic al infecției cu *Cl. difficile* este foarte eterogen și variază de la starea de purtător asimptomatic, la simptome precum diareea ușoară sau moderată, până la colita fulminantă care pune viața în pericol.Infecția poate afecta fiecare parte a colonului, dar segmentul distal este cel mai frecvent implicat. Majoritatea pacienților suferă de diaree ușoară și se recuperează spontan după 5-10 zile de întrerupere a terapiei cu antibiotice. În formele cele mai severe de prezentare clinică, simptomele pun viața în pericol și includ deshidratare semnificativă, distensie abdominală, hipoalbuminemie cu edem periferic și șoc circulator ulterior. Alte complicații severe includ megacolon toxic, perforație de colon, paralizie intestinală, insuficiență renală, septicemia și deces. (7).

Tratament antibiotic

Tratamentul se inițiază doar pacienților care prezintă simptome ale infecției. Detectarea toxinelor *C. difficile* , fără simptome ale infecției nu reprezintă o indicație pentru tratament. În 2014, au fost publicate ghiduri de tratament care recomandau utilizarea metronidazolul și vancomicinei . Metronidazolul (1,5g/zi, per os, timp de 10 zile) a fost medicamentul de primă linie în colita cu *Clostridioides difficile* non-severă, în timp ce vancomicina (500 mg/zi, per os, timp de 10 zile) a fost medicamentul de elecție pentru forma severă. Ultimele studii arată superioritatea Vancomicinei față de Metronidazol, cel din urmă fiind mai puțin eficient și însoțit de o multitudine de efecte adverse, cu multiple interacțiuni cu substanțe precum etanolul și warfarina. Având în vedere costul redus al acestuia, se recomandă a fi administrat doar în tratamentului primului episod al infecție cu *Cl. difficile* , la persoanele sub 65 de ani, care nu prezintă

factori de risc pentru apariția recăderilor. Pe de altă parte, vancomicina favorizează selecția germenilor rezistenți, de exemplu enterocococul.

Fidaxomicina (400 mg/zi, per os, timp de 10 zile) reprezintă un medicament care este disponibil din 2011. Este un antibiotic bactericid cu spectru îngust, cu activitate asupra agenților patogeni Gram-pozitivi. Are o eficacitate ridicată împotriva *C. difficile* , fără a modifica semnificativ microbiota colonului. Fidaxomicina are o eficacitate comparabilă cu vancomicina, fiind cunoscut faptul că reduce rata recăderilor. Cu toate acestea, se pare că atunci când este implicată tulpina BI/NAP/027, eficacitatea sa , în ceea ce privește apariția recăderilor, nu a fost demonstrată.(7)

Teicoplanina cu administrare orală, nitazoxanida și tigeciclina cu administrare intravenoasă reprezintă antibiotice active pe *Cl. difficile* dar nu sunt incluse în ghidurile de tratament.(7)

Cadazolidul și surotomicina nu prezintă alternative superioare vancomicinei. Se pare că utilizarea Ridinilazolului este comparabilă cu a Vancomicinei.(7)

Rolul probioticelor în tratamentul colitei cu *Clostridioides difficile* este încă insuficient cunoscut. Nu există suficiente date în ceea ce privește administrarea de probiotice în tratarea primului episod, al recăderilor sau chiar în scop profilactic.(8)

Tratament chirurgical

Elementele definitorii pentru forma severă de infecție sunt: hipoalbuminemie (albumină serică < 3 g/dl), leucocite ≥ 15.000 celule/mm 3 , creatinina > 1,5 × valoarea inițială(sau rata de filtrare glomerulară redusă cu 25% față de valoarea inițială) și temperatura > 38,5 °C. Formele de colită fulminantă implică hipotensiune arterială , ileus, megacolon toxic, alterarea statusului mental , lactat > 2,2 mmol/l sau orice dovadă de insuficiență de organ.(8) În cazul colitei fulminante se recomandă administrarea de Vancomicină per os în asociere cu Metronidazol intravenos , deși unele ghiduri recomandă practicarea precoce de colectomie parțială în aceste cazuri.(8).

Imunoglobuline/ anticorpi monoclonali

Purtătorii asimptomatici *de C. difficile* au concentrații mari de anticorpi direcționați împotriva toxinelor A și B. Astfel, administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor precum și a anticorpilor monoclonai sunt utili atât în tratarea cât și în prevenția recidivelor. Această terapie reprezintă o alternativă utilă de tratare a bolii, deoarece, spre deosebire de Vancomicină, Metronidazol și Fidaxomicină, acestea nu modifica deloc flora bacteriană a gazdei . Anticorpii anti-toxine (A și B) sunt de mare importanță în dezvoltarea imunității împotriva infecției cu *Cl. difficile*. Astfel, există șansa ca, în viitorul apropiat, să avem noi forme de protecție împotriva recăderilor cu *Cl. Difficile,* care ar putea fi folosite chiar și în combaterea primei infecții. Bezlotoxumab (un anticorp monoclonal care se leagă de toxina B a *C. difficile*) a fost aprobat ca tratament al pacienților care prezintă risc crescut de recădere. Utilizarea bezlotoxumabului împreună cu terapia antibiotică orală standard a fost asociată cu o rată semnificativ mai scăzută de apariție a infecțiilor recurente față de cazurile în care s-a administrat doar un antibiotic per os. S-a demonstrat faptul că utilizarea Actoxumabului (un anticorp monoclonal care se leagă de toxina A a *C. difficile)* nu reprezintă o alternativă eficientă în ceea ce privește tratamentul. Bezlotoxumab este, fără îndoială, o metoda de tratament deosebit de utilă însă, cu toate acestea, utilizarea sa este limitată de costul ridicat și de potențialele efecte secundare dintre care amintim

incidența crescută a insuficienței cardiace decompensate acute.(9).

Transplantul de materii fecale

Microbiota intestinală anormală este considerată un factor cheie în dezvoltarea colitei cu Cl. diffcile. Terapia antibiotică chiar și pe durată scurtă se pare că modifică considerabil microbiota intestinală, iar refacerea completa a acesteia poate dura câteva luni, timp în care pacientul este susceptibil să dezvolte colită cu *Cl. difficile*. Microbiota intestinală este compusă din mii de specii bacteriene, însă, se pare că *Bacteroides* și *Firmicutes* sunt principalii implicați în răspunsurile imunologice împotriva *Cl. difficile.*

Transplantul de materii fecale este o metodă directă de modificare a microbiotei intestinale a primitorului pentru a normaliza compoziția acesteia și pentru a obține un efect terapeutic. Acesta se poate realiza prin administrarea de capsule orale, colonoscopie, clismă și prin utilizarea sondelor nazointestinale. În ceea ce privește complicațiile care pot să survină, amintim perforația colonului din timpul colonoscopiei și pneumonia de aspirație. O altă complicație majoră, intens studiată, este riscul transferului agenților patogeni de la donator la primitor. În prezent acest risc este mult redus prin evaluarea atentă a donatorului. (9)

O altă complicație care ar putea să apară este ca primitorul să dezvolte patologii autoimune. Este bine-cunoscut faptul că microbiota intestinală influențează dezvoltarea acestor tipuri de patologii, cum ar fi boala intestinului iritabil. Nu există încă date suficiente în ceea ce privește această direcție, fiind necesare investigații suplimentare în viitor.

Terapii în studiu

Pană în prezent, transplantul de materii fecale s-a dovedit a fi cel mai eficient tratament al recăderilor, mai ales atunci când orice tratament antibiotic a eșuat. Studiile au arătat o creștere semnificativă a IL-25 la pacienții care au fost tratați prin transplant de materii fecale. Așadar utilizarea terapiei adjuvante cu IL-25 ar putea fi utila în tratarea infecției cu *Cl. difficile*. Această citokină induce creșterea numărului de eozinofile ca răspuns protector și crește producția de mucus în tractul gastrointestinal.(10)

Vaccinarea ar putea reprezenta o abordare eficientă, ieftină și care ar putea reduce considerabil mortalitatea în rândul populației cu risc crescut de a dezvolta infecția. Mai multe vaccinuri împotriva *C. difficile* sunt în curs de dezvoltare. (9)

Regim igieno-dietetic

Prevenirea infecției *C.difficile* este un element cheie în domeniul sănătății. Este foarte importantă educația profesională cu privire la măsurile preventive cum ar fi spălarea mâinilor cu apă și săpun, purtarea mănușilor de protecție, decontaminarea eficientă a dispozitivelor medicale, toaletelor și a mobilierului și nu în ultimul rând utilizarea rațională a antibioticelor.

Concluzii: În condițiile unei „ pandemii” cu Clostridioides difficile, orice medic este pus în fața unei grele probleme de rezolvat in ceea ce privește aspectele de mai sus.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Bibliografie

1.Burke, K. E., & Lamont, J. T. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. *Gut and liver*, 2013, Dec *8*(1), 1–6. https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.1

2.Hain-Saunders, N. M. R., Knight, D. R., Bruce, M., & Riley, T. V. (2022). Clostridioides difficile infection and One Health: an equine

perspective. *Environmental microbiology*, *24*(3), 985–997. https://doi.org/10.1111/1462-2920.15898

3. Leslie, J. L., Jenior, M. L., Vendrov, K. C., Standke, A. K., Barron, M. R., O'Brien, T. J., Unverdorben, L., Thaprawat, P., Bergin, I. L., Schloss, P. D., & Young, V. B. (2021). Protection from Lethal Clostridioides difficile Infection via Intraspecies Competition for Cogerminant. *mBio*, *12*(2), e00522-21. https://doi.org/10.1128/mBio.00522-21

4.Leslie, J. L., Jenior, M. L., Vendrov, K. C., Standke, A. K., Barron, M. R., O'Brien, T. J., Unverdorben, L., Thaprawat, P., Bergin, I. L., Schloss, P. D., & Young, V. B. (2021). Protection from Lethal Clostridioides difficile Infection via Intraspecies Competition for Cogerminant. *mBio*, *12*(2), e00522-21. https://doi.org/10.1128/mBio.00522-21

5.Khanna, S., Pardi, D. S., Aronson, S. L., Kammer, P. P., Orenstein, R., St Sauver, J. L., Harmsen, W. S., & Zinsmeister, A. R. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, *107*(1), 89–95. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.398

6.Czepiel, J., Dróżdż, M., Pituch, H., Kuijper, E. J., Perucki, W., Mielimonka, A., Goldman, S., Wultańska, D., Garlicki, A., & Biesiada, G. (2019). Clostridium difficile infection: review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, *38*(7), 1211–1221. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6

7.Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, Hu HM, Hsu PI, Wang JY, Wu DC. Fecal microbiota transplantation: Review and update. J Formos Med Assoc. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23-S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30181015.

8. Czepiel J, Dróżdż M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, Goldman S, Wultańska D, Garlicki A, Biesiada G. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jul;38(7):1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30945014; PMCID: PMC6570665.

9.. Oksi J, Anttila VJ, Mattila E. Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. Ann Med. 2020 Feb-Mar;52(1-2):12-20. doi: 10.1080/07853890.2019.1701703. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31801387; PMCID: PMC7877971.

10. Jan N, Hays RA, Oakland DN, Kumar P, Ramakrishnan G, Behm BW, Petri WA Jr, Marie C. Fecal Microbiota Transplantation Increases Colonic IL-25 and Dampens Tissue Inflammation in Patients with Recurrent Clostridioides difficile. mSphere. 2021 Oct 27;6(5):e0066921. doi: 10.1128/mSphere.00669-21. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34704776; PMCID: PMC8550158.

11. Lacatusu GA, Hunea I, Iordan IF, Vasilescu C, Stamateanu O, Manciuc C, Risk factors associated with recurrence of Clostridioides difficile infection, Vol 124 No 2 (2020): The Medical-Surgical Journal.